

MR-undersøkelser ved multippel sklerose

MR-undersøkelser er sentrale i diagnostikk og oppfølging av multippel sklerose. Systematisk bruk av felles protokoll som samsvarer med nye internasjonale anbefalinger kan bidra til god og likeverdig behandling.

Stine Marit Moen
stinemaritm@gmail.com
Hanne Flinstad Harbo
Piotr Sowa
Elisabeth Gulowsen Celius
Gro Owren Nygaard
Mona K. Beyer

E-ramme 3, 4 og 5 finnes i Tidsskriftets elektroniske utgaver

I denne kronikken beskriver vi MR-undersøkelsene som vi anbefaler ved diagnostikk og behandling av multippel sklerose i Norge.

Multippel sklerose er en inflammatorisk og degenerativ lidelse i sentralnervesystemet med ukjent årsak (1). MR-teknikken ble introdusert som klinisk verktøy i Norge i midten av 1980-årene og viste seg raskt å gi svært god avbildning av lesjoner i hvit substans ved multippel sklerose. MR-funn er sentrale for å stille diagnosen multippel sklerose (2), og MR-undersøkelser brukes også for å vurdere sykdomsprogresjon, respons på medikamentell behandling og for å fange opp alvorlige bivirkninger ved noen typer behandling. I tillegg er MR-teknikken et viktig forskningsverktøy.

RAMME 1

Beskrivelse av MR-undersøkelse ved mistanke om multippel sklerose

1. Er det multippel sklerose-suspekterte lesjoner i grå eller hvit substans? Hvis ja:
 - a. Ligger lesjonene i multippel sklerose-spesifikke områder (periventrikulært, kortikalt/jukstakortikalt, infratentorielt, i synsnerven, intramedullært)?
 - b. Lader lesjonene kontrast?
 - c. Er MR-kriterier for disseminasjon i lokalisasjon/sted og tid oppfylt?
 - d. Angi antall lesjoner, f. eks. < 10, 10–20, > 20
2. Er det tegn til atrofi ved visuell bedømming? Visuell atrofiskala kan brukes
3. Eventuelt andre funn/bifunn?
4. Passer generelt radiologisk utseende med multippel sklerose (typisk, atypisk, ikke multippel sklerose)?

I 2003 publiserte en gruppe norske nevro-radiologer en anbefaling med målsetting om å standardisere den diagnostiske prosessen ved multippel sklerose (3). Siden den gang er diagnosekriteriene for sykdommen blitt endret, og det er tatt i bruk flere nye sykdomsmodulerende medikamenter med ulik effekt og risikoprofil (2, 4). I dag er det nødvendig med tett oppfølging både klinisk og med MR-undersøkelser for å overvåke sykdomsaktivitet og mulige bivirkninger av behandlingene. Standardiserte protokoller er viktige – både for å stille rett diagnose, identifisere ny sykdomsaktivitet og oppdage uønskede bivirkninger så tidlig som mulig. Et eksempel på en mulig alvorlig bivirkning ved noen sykdomsmodulerende behandlinger er infeksjon med John Cunningham (JC)-virus, som kan føre til progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) (5).

På bakgrunn av dette tok forfatterne initiativ til en gjennomgang av norsk praksis for MR-undersøkelser ved multippel sklerose. Vi arrangerte et åpent møte i Oslo i november 2014, der alle norske nevrologiske og nevroradiologiske miljøer var invitert til å delta. Etter å ha tatt hensyn til tilbakemeldinger før, under og etter møtet ble det oppdaterte forslaget til anbefalinger sirkulert blant møtedeltagerne og andre interessenter, og nye kommentarer ble tatt hensyn til. Det reviderte forslaget ble presentert på årsmøtet til Norsk nevrologisk forening i mars 2015 og sendt til Nasjonal kompetansetjeneste for multippel sklerose i Bergen. Etter ytterligere tilbakemeldinger ble anbefalingene publisert på nettstedet *NevroNEL* i juli 2015 (6).

I juli 2015, september 2015 og januar 2016 publiserte det internasjonale MR-nettverket Magnetic Resonance Imaging in MS (MAGNIMS) evidensbaserte retningslinjer for MR-undersøkelser ved multippel sklerose (7–9). De norske anbefalingene som ble publisert på nettsidene til *NevroNEL* i juli 2015 ble derfor revurdert, og de norske anbefalingene samsvarer nå med anbefalingene fra MAGNIMS-nettverket.

MR-sekvenser for diagnostikk og oppfølging

Ved spørsmål om sykdommen og ved oppfølging av pasienter med multippel sklerose er vi interessert i mange typer informasjon fra MR-undersøkelsene. Ulike MR-sekven-

ser gir forskjellig informasjon, og derfor er forslaget til MR-protokoll satt sammen av flere ulike sekvenser.

T1-vektede sekvenser

De T1-vektede sekvensene gir en detaljert anatomisk fremstilling av hjernen. Substans-tap eller atrofi kan også måles med denne sekvensen. I klinisk praksis beskriver vi substans-tap fritt eller med bruk av en visuell atrofiskala. I tillegg kan vi se hypointense (mørke) lesjoner, eller «sorte hull» i hvit substans på disse sekvensene. Slike lesjoner er vanligvis assosiert med alvorlig, irreversibel vevsskade.

T2-vektede sekvenser

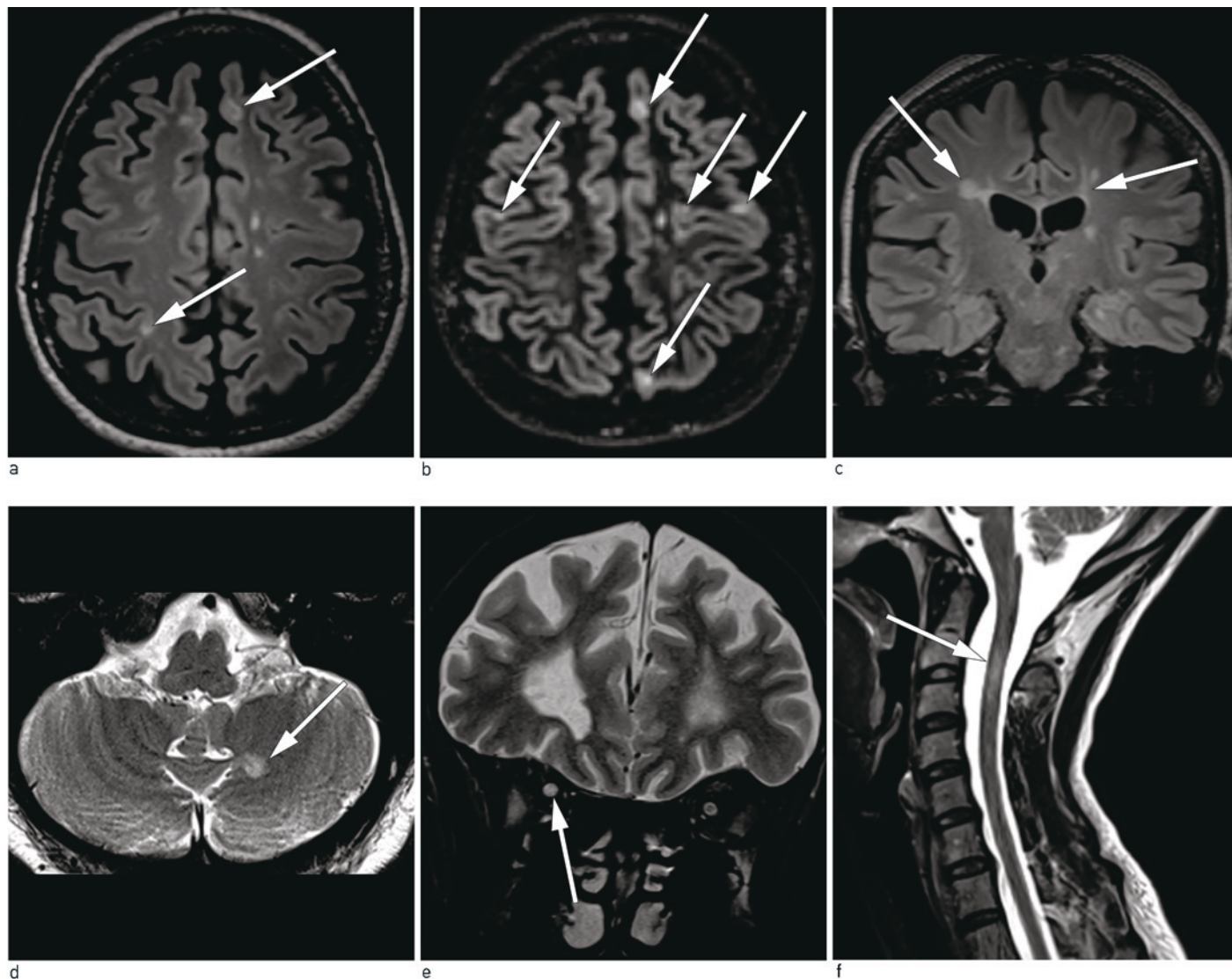
De T2-vektede sekvensene er sekvenser som er spesielt egnet til å studere lesjoner i hvit substans. På disse sekvensene ser vi ofte hyperintense (lyse) lesjoner i sentralnervesystemet ved multippel sklerose. Spesielt vurderer vi om det er lesjoner med typisk lokalisasjon periventrikulært, jukstakortikalt, kortikalt og infratentorielt, i synsnervene eller i ryggmargen (fig 1). I tillegg undersøker vi hvor mange lesjoner som er til stede og om det foreligger en endring fra eventuelle tidligere undersøkelser.

Diffusjonsvektede sekvenser

De diffusjonsvektede sekvensene gir informasjon som supplerer de øvrige sekvensene, om blant annet ødem og vevsskade.

T1-serier etter kontrast

Disse seriene gir informasjon om skade på blod-hjerne-barrieren. Gadoliniumkontrast passerer blod-hjerne-barrieren ved aktiv inflammasjon, som ved et akutt angrep av sykdommen. Det kan være lokal skade på blod-hjerne-barrieren i det aktuelle området av hjernen, og vi ser kontrastladende (lyse) lesjoner. Ettersom kontrastladende lesjoner indikerer aktiv inflammasjon kan vi differensiere mellom aktuell sykdomsaktivitet (kontrastladende lesjoner) og tidligere gjennomgått sykdom (hyperintense lesjoner på T2-vektede serier eller hypointense, ikke kontrastladende lesjoner på T1-vektede serier). En enkelt MR-undersøkelse kan dermed fortelle om det har foregått inflammatorisk aktivitet i sentralnervesystemet over tid og potensielt bidra til en multippel sklerose-diagnose.



Figur 1 Lokalisering av typiske MS-lesjoner. Multipel sklerose-spesifikke lesjoner er lokalisert kortikalt/jukstakortikalt, liggende helt inntil hjernebarken, i hjernebarken eller begge deler (a, b), periventrulært, inntil ventrikkelssystemet (c), infratentorielt beliggende i hjernestamme eller cerebellum (d), i synsnerven (e) og/eller i medulla (f)

Vanlige forholdsregler gjelder ved nyresvikt og andre tilstander der kontrastadmi-

RAMME 2

Beskrivelse av MR-undersøkelse ved oppfølging av pasienter med multipel sklerose

1. Er det nye lesjoner?
2. Lader noen lesjoner kontrast?
3. Progresjon av atrofi ved visuell bedømming? Visuell atrofiskala kan brukes
4. Eventuelt andre funn/bifunn?

Ved kontroll av pasienter med etablert multipel sklerose-diagnose er det viktig med fokus på endringer (nye lesjoner og eventuelt kontrastoppladning).

nistrasjon er risikofylt eller krever spesiell årvåkenhet.

Vi foreslår en standardisering av bildebeskrivelser og rapportering for å lette faglig kommunikasjon, oppfølging av disse pasientene og for å bedre registreringen av data og gi bedre grunnlag for forskning, f.eks. ved registrering av funn i det nasjonale multipel sklerose-registeret (10). Anbefaling for MR-beskrivelse ved førstegangs utredning og oppfølgende kontroll er beskrevet i ramme 1 og 2 og figur 1.

MR-undersøkelse ved mistanke

Når en pasient henvises, og nevrologen mistenker multipel sklerose eller en annen demyeliniserende lidelse, som Neuromyelitis optica (NMO) eller NMO-spekter lidelse, bør pasienten vanligvis henvises til en MR-undersøkelse av hodet med kontrast

og med alle seriene som er beskrevet over.

Ved denne undersøkelsen er det viktig å finne ut om det er en annen sannsynlig årsak til pasientens plager, og om eventuelle MR-funn passer med multipel sklerose. MR-undersøkelse av ryggmarg ved mistanke om tilstanden bør utføres ved atypiske eller uklare funn i hjernen som hjelp for å diagnostisere.

MR-undersøkelse ved oppfølging

Som hovedregel anbefaler vi MR-undersøkelse ved diagnose, etter 3–6 måneder og deretter årlig. Hos pasienter uten angrep og der tilstanden har vært stabil i over tre år, kan undersøkelsesfrekvensen reduseres.

Ved episoder med nye nevrologiske utfall og mistanke om nye kliniske angrep, er det ofte indisert med en ny MR-undersøkelse. Da vil man vurdere om det er tilkommet

nye lesjoner og om det er tegn til akutt inflammasjon (med kontrastladende lesjoner). Ved oppstart med sykdomsmodulerende medikamenter eller ved medikamentbytte anbefaler vi ny undersøkelse 3–6 måneder etter oppstart med det nye medikamentet. De fleste medikamentene har ikke full sykdomsmodulerende effekt før etter en viss periode, og en slik «re-baseline» gjør det mulig å differensiere mellom sykdomsaktivitet som har tilkommet før og etter effekten av det nye medikamentet. Deretter kan man fortsette med årlige MR-kontroller med mindre det er spesielle grunner til å ta bilder tidligere. Ved manglende eller uventet behandlingsrespons, som nye neurologiske symptomer, etter «re-baseline» bør det gjennomføres ny MR-undersøkelse utenom de årlige kontrollene. Dersom det er tvil om diagnosen, bør det også tas nye bilder.

MR-undersøkelse av hele ryggmargen anbefales ikke rutinemessig (7, 8), og vanligvis er MR-undersøkelse av nakken tilstrekkelig hvis man ønsker å ta MR-diagnostikk av ryggmargen. Dersom pasienten har spesielle symptomer som gjør at legen mistenker sykdom eller skade i andre deler av ryggmargen, kan det gjøres MR-undersøkelse av hele ryggmargen.

Spesielle forsiktighetsregler

Noen sykdomsmodulerende medikamenter som er i bruk mot attackvis multipel sklerose, er assosiert med en økt risiko for opportunistiske infeksjoner, som progressiv multifokal leukoencefalopati. Progressiv multifokal leukoencefalopati oppstår etter inntreden av JC-viruset i sentralnervesystemet. Omtrent halvparten av befolkningen har antistoff mot JC-virus i serum, som tegn på gjennomgått infeksjon (anti-JC-viruspositive).

Pasienter som er immunsupprimert eller bruker visse typer immunmodulerende medikamenter, risikerer å utvikle progressiv multifokal leukoencefalopati. Ettersom progressiv multifokal leukoencefalopati kan være en svært alvorlig tilstand med ca. 20 % dødelighet (11), er det viktig å identifisere pasienter som holder på å utvikle sykdommen (12). Natalizumab er assosiert med økt risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati, spesielt hos anti-JC-viruspositive pasienter med multipel sklerose, men kasuistikk tyder på at flere immunmodulerende medikamenter kan være assosiert med risiko for utvikling av sykdommen (7, 13). Rutinemessig MR-kontroll av hjernen uten kontrast anbefales hver 3.–6. måned for natalizumab-behandlede pasienter som er anti-JC-viruspositive, dersom behandlingen

kontinueres, og hver 12. måned for de som er anti-JC-virusnegative. Standardisering av MR-undersøkelsen av hjernen ved natalizumab/progressiv multifokal leukoencefalopati-overvåkning er tilgjengelig i e-ramme 3.

Anbefalinger for gjennomføring av MR-undersøkelse ved multipel sklerose-diagnostikk og oppfølging kan ses i e-ramme 4. Råd for standardisering av MR-undersøkelsen av ryggmargen ved multipel sklerose er tilgjengelig i e-ramme 5. Utvalget av sekvenser som anbefales, bygger på internasjonal litteratur (10, 14–21).

Konklusjon

MR-undersøkelser av sentralnervesystemet får en stadig viktigere plass ved diagnostikk og oppfølging av multipel sklerose. Systematisk bruk av felles protokoll som samsvarer med nye internasjonale anbefalinger vil gi det beste grunnlaget for god klinisk multipel sklerose-oppfølging. Anbefalinger for slik oppfølging er oppsummert i denne kronikken.

Stine Marit Moen (f. 1971)

er spesialist i nevrologi, ph.d. og overlege ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt honorar fra Helse Sør-Øst, Biogen, Novartis og Odd Fellow.

Hanne Flinstad Harbo (f. 1963)

er spesialist i nevrologi, dr.med., overlege og professor ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt honorar fra Helse Sør-Øst, Forskningsrådet, Oslo MS-forening og Novartis.

Elisabeth Gulowsen Celius (f. 1961)

er spesialist i nevrologi, dr.med., seksjonsleder og professor ved Nevrologisk poliklinikk, Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, og Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt honorar fra Biogen, Roche, Almirall, Teva, Novartis og Genzyme.

Piotr Sowa (f. 1968)

er spesialist i radiologi, overlege og ph.d.-kandidat ved Avdeling for radiologi og nukleærmedisin, Oslo universitetssykehus, og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt honorar fra Novartis, Genzyme og Biogen Idec.

Gro Owren Nygaard (f. 1976)

er lege i spesialisering i nevrologi, ph.d. ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt honorar fra Biogen, Teva, Novartis, Helse Sør-Øst, Odd Fellow og Biogen.

Mona K. Beyer (f. 1967)

er spesialist i radiologi, ph.d., overlege og professor ved Avdeling for radiologi og nukleærmedisin, Oslo universitetssykehus, og Avdeling for helsefag, Høgskolen i Oslo og Akershus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–17.
2. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292–302.
3. Bakke SJ, Lilleås F, Smievoll AI et al. Bruk av MR i diagnostikk av multipel sklerose. *Tidsskr Nor Legeforen* 2003; 123: 1349–51.
4. Torkildsen Ø, Myhr KM, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis – a review of approved medications. *Eur J Neurol* 2016; 23 (suppl 1): 18–27.
5. Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet* 1971; 1: 1257–60.
6. MR retninglinjer ved MS. <http://nevro.legehandboka.no/demyeliniserende-sykdommer/ms/diagnostikk-av-ms-47481.html> [28.7.2016].
7. Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 471–82.
8. Wattjes MP, Rovira À, Miller D et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol* 2015; 11: 597–606.
9. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol* 2016; 15: 292–303.
10. Filippi M, Rocca MA, De Stefano N et al. Magnetic resonance techniques in multiple sclerosis: the present and the future. *Arch Neurol* 2011; 68: 1514–20.
11. Vermersch P, Kappos L, Gold R et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2011; 76: 1697–704.
12. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366: 1870–80.
13. Williamson EM, Berger JR. Infection risk in patients on multiple sclerosis therapeutics. *CNS Drugs* 2015; 29: 229–44.
14. Lukas C, Sombekke MH, Bellenberg B et al. Relevance of spinal cord abnormalities to clinical disability in multiple sclerosis: MR imaging findings in a large cohort of patients. *Radiology* 2013; 269: 542–52.
15. Filippi M, Rocca MA, Barkhof F et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2012; 11: 349–60.

>>>

16. Rovira A, Auger C, Alonso J. Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disorder* 2013; 6: 298–310.
17. Moraal B, Wattjes MP, Geurts JJ et al. Improved detection of active multiple sclerosis lesions: 3D subtraction imaging. *Radiology* 2010; 255: 154–63.
18. Stankiewicz JM, Glanz BI, Healy BC et al. Brain MRI lesion load at 1.5T and 3T versus clinical status in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2011; 21: e50–6.
19. Miller TR, Mohan S, Choudhri AF et al. Advances in multiple sclerosis and its variants: conventional and newer imaging techniques. *Radiol Clin North Am* 2014; 52: 321–36.
20. Geurts JJ, Rosendaal SD, Calabrese M et al. Consensus recommendations for MS cortical lesion scoring using double inversion recovery MRI. *Neurology* 2011; 76: 418–24.
21. Scheltens P, Pasquier F, Weerts JG et al. Qualitative assessment of cerebral atrophy on MRI: inter- and intra-observer reproducibility in dementia and normal aging. *Eur Neurol* 1997; 37: 95–9.
22. Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC). Revised recommendations of the CMSC task force for a standardized MRI protocol and clinical guidelines for the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis 2015. http://c.ymcdn.com/sites/www.msccare.org/resource/collection/9C5F19B9-3489-48B0-A54B-623A1ECEE07B/2015MRI_Primer.pdf [28.7.2016].

Mottatt 21.12. 2015, første revisjon innsendt 4.5. 2016, godkjent 28.7. 2016. Redaktør: Martine Rostadmo.